

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 J 71-00

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-58

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 26 779 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 24 26 779

⑫

Aktenzeichen:

P 24 26 779.6

⑬

Anmeldetag:

31. 5. 74

⑭

Offenlegungstag:

18. 12. 75

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

⑤④

Bezeichnung:

1.3-oxygenierte 8 $\alpha$ -Östratriene

⑥①

Zusatz zu:

P 23 36 433.2

⑦①

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑦②

Erfinder:

Prezewowsky, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Hofmeister, Helmut, Dr.;  
Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Neumann, Friedmund, Dr.;  
Nishino, Yukishige, Dr.; 1000 Berlin

DT 24 26 779 A1

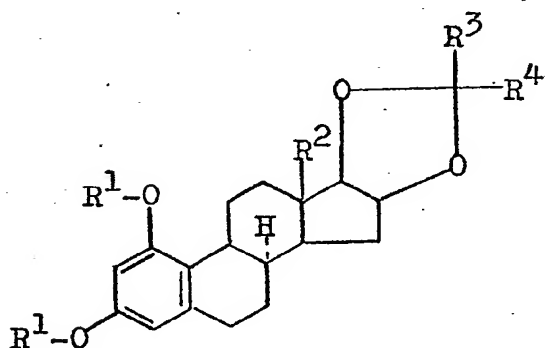
Berlin, den 30. Mai 1974

2426779

1.3-oxygenierte 8 $\alpha$ -Östratriene

Zusatz zur Patentanmeldung P 23 36 433.2

Im Hauptpatent ..... (Patentanmeldung P 23 36 433.2)  
werden 16,17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratriene der allgemeinen  
Formel I beschrieben



(I),

worin die Alkylendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein  
können und

R¹ Wasserstoff, einen Acyl-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder sauerstoff-  
haltigen gesättigten heterocyclischen Rest und

R² eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und

R³, R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen  
Niedrigalkyl-, einen Aralkyl- oder einen gegebenenfalls  
substituierten Phenylrest bedeuten.

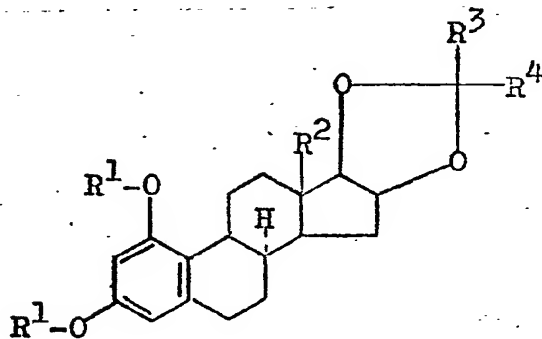
Diese Verbindungen weisen eine günstige dissoziierte pharmakologische Wirksamkeit auf. Aufgrund der stark vaginotropen und schwach uterotropen Wirkung sind sie bevorzugt zur Behandlung von Frauen in der Postmenopause geeignet.

In Weiterentwicklung des Hauptpatentes.....

(Patentanmeldung P.23.36.433.2...)

wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$  einen Sulfonsäurerest darstellt, eine mindestens gleich günstige dissoziierte pharmakologische Wirksamkeit aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach 1.3-oxygenierte  $8\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel Ia



(Ia) ,

worin die Alkylendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig  
sein können und  
R<sup>1</sup> einen Sulfonsäurerest,  
R<sup>2</sup> eine Niedrigalkylgruppe und  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen  
Niedrigalkyl-, einen Aralkyl- oder einen gegebenenfalls  
substituierten Phenylrest bedeuten.

Als Sulfonsäurereste kommen solche von aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren mit 1-15 Kohlenstoffatomen sowie Aminosulfonsäuren in Frage, die noch weitere Substituenten enthalten können. Aliphatische Sulfonsäuren sollen vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatome enthalten und können beispielsweise durch Halogen wie zum Beispiel Chlor substituiert sein. Beispielsweise seien folgende aliphatische Sulfonsäuren genannt: Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure,  $\beta$ -Chloräthansulfonsäure, Butansulfonsäure. Als cycloaliphatische Sulfonsäuren sind vorzugsweise Cyclopentan- und Cyclohexansulfonsäure geeignet. Aromatische Sulfonsäuren sind vorzugsweise Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und p-Chlorbenzolsulfonsäure. Als Aminosulfonsäuren kommen beispielsweise N,N-disubstituierte Aminosulfonsäuren in Betracht, wobei die beiden Substituenten Alkylreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochene Alkylengruppe mit 4-6 Gliedern darstellen. Beispielsweise seien genannt: N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diäthylaminosulfonsäure, N,N-Bis( $\beta$ -chloräthyl)-aminosulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylaminosulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino- und Morpholinosulfonsäure.

2426779

Als Substituenten  $R^2$ ,  $R^3$  oder  $R^4$  kommen Niedrigalkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, von denen beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylgruppe genannt seien. Bevorzugte Reste sind die Methyl- oder Äthylgruppe.

Als Aralkylgruppen kommen vorzugsweise solche mit 7 - 10 Kohlenstoffatomen in Frage, von denen beispielsweise der Phenylbutyl-, Phenyläthyl- und der Benzylrest genannt seien, bevorzugt ist der Benzylrest.

Mögliche Substituenten am Phenylrest stellen Halogenatome und Niedrigalkylreste sowie Hydroxy-, Alkoxy-, Nitro- und Aminogruppen dar.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, die  $8\alpha$ -Östratriene der allgemeinen Formel Ia als Wirkstoff enthalten.

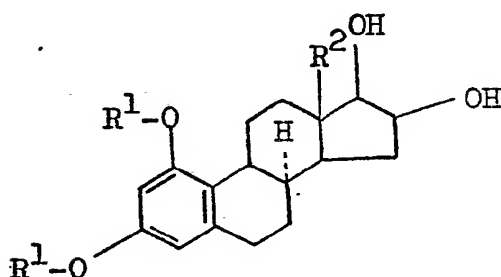
Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit den in der galeni-

schen Pharmazie gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien in die gewünschte Applikationsform, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen usw., überführt. Die Wirkstoffkonzentration in den so formulierten Arzneimitteln ist abhängig von der Applikationsform. So enthält eine Tablette vorzugsweise 0,01 bis 10 mg; Lösungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,1 bis 20 mg/ml Lösung.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann sich mit der Form der Verabfolgung und der jeweiligen ausgewählten Verbindung ändern. Darüber hinaus kann sie sich nach dem jeweiligen Behandelten ändern. Im allgemeinen wird die Behandlung mit kleinen Dosen eingeleitet, die wesentlich geringer sind als die maximale Dosis der Verbindung. Danach wird die Dosierung langsam gesteigert, bis die nach den Umständen optimale Wirkung erreicht wird. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer Konzentration verabfolgt, die wirksame Ergebnisse bewirken kann, ohne irgendwelche nachteilige oder schädliche Nebenwirkungen zu verursachen, so werden sie vorzugsweise in einer Dosishöhe verabfolgt, die im Bereich von ungefähr 0,02 mg bis ungefähr 20 mg liegt, obgleich, wie oben ausgeführt, Abände-

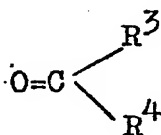
rungen vorgenommen werden können und es wünschenswert sein kann, eine Dosishöhe von mehr als 20 mg zu verwenden. Jedoch wird eine Dosishöhe im Bereich von ungefähr 0,03 mg bis ungefähr 5 mg vorzugsweise verwendet.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von 16,17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratrienen der allgemeinen Formel I a, gemäß Hauptpatent.....(Patentanmeldung P 23 36 433.2), dadurch gekennzeichnet, daß man ein 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratrien der allgemeinen Formel II



(II),

worin die Hydroxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einer Carbonylverbindung der Formel III



(III),

Dr.  
Fischer  
Dr.



worin  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer starken Säure kondensiert und anschließend ggf. freie Hydroxygruppen mit einem Sulfonsäurederivat verestert.

Bei der Kondensation des 16 $\alpha$ ,17-Diols mit der verfahrensgemäß anzuwendenden Carbonylverbindung dient diese im allgemeinen sowohl als Kondensationsmittel als auch als Lösungsmittel, was jedoch nicht ausschließen soll, daß man die Reaktion auch in Gegenwart eines zusätzlichen inerten Lösungs-, Verdünnungsmittels beziehungsweise Lösungsvermittlers, wie zum Beispiel Dioxan, Tetrahydrofuran, Glyme oder Diglyme durchführen kann. Als verfahrensgemäß anwendbare Carbonylverbindungen kommen insbesondere in Frage: Formaldehyd, Acetaldehyd, Aceton, Methyläthylketon, Methylbutylketon, Äthylbutylketon, Acetophenon, Benzophenon, Methylbenzylketon, Benzaldehyd, p-Fluoracetophenon, p-Chloracetophenon, p-Hydroxyacetophenon und ähnliche. Als Katalysator für die gewünschte Kondensation dienen starke Säuren, insbesondere Lewissäuren. Beispielsweise genannt seien konzentrierte Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Perchlorsäure, Bortrifluoridätherat und ähnliche. Im allgemeinen reichen bereits wenige Tropfen dieser katalytisch wirkenden

Säuren aus, um die Umsetzung in gewünschter Weise durchführen zu können. Die Kondensation selbst läuft dann im allgemeinen unter sehr milden Reaktionsbedingungen ab. In der Regel sind Raumtemperatur oder eine leicht erhöhte Reaktionstemperatur und eine Reaktionszeit von etwa 1 - 8 Stunden ausreichend.

Die gegebenenfalls anschließende Veresterung wird ebenfalls nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. Die Sulfonylierung der 1- und 3-Hydroxygruppen erfolgt vorzugsweise mit Pyridin/Säurechlorid bzw. Pyridin/Säureanhydrid bei Raumtemperatur. Man kann jedoch auch auf das Steroid Säureanhydride in Gegenwart von Pyridin in der Wärme einwirken lassen.

Die verfahrensgemäß als Ausgangsverbindungen eingesetzten 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratriene können nach Verfahren, wie sie am Beispiel des 1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien (A) beziehungsweise des 1.3.16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien (B) gezeigt werden, dargestellt werden. In 1- und 3-Stel-

lung einen anderen  $R^1$ -Substituenten tragende Verbindungen können nach analogen, dem Fachmann geläufigen Methoden erhalten werden.

A: 1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

Zu einer Suspension von 17 g Mg-Spänen in 15 ml abs. THF gibt man eine Spur Jod und 2 ml Äthylbromid und leitet nach Erwärmen auf 50°C langsam bis zum Temperaturabfall auf Raumtemperatur Vinylchlorid ein. Während des Einleitens tropft man 250 ml abs. THF zu. In diese Vinylgrignardlösung tropft man bei 20°C die Lösung von 52,4 g 6.8-Dimethoxy-tetralon in 84 ml abs. THF und 82 ml abs. Benzol langsam ein und läßt über Nacht im Kühlraum unter  $N_2$  stehen. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur gibt man den Ansatz in die Mischung von 84 ml Eisessig und 350 ml Eiswasser, rührt 30 Minuten nach, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert mit Benzol nach. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser neutral gewaschen und getrocknet. In diese Lösung der Vinolverbindung gibt man 38 g 2-Methyl-cyclopentan-dion (1.3) und 160 mg Kaliumhydroxid (pulv.) zu, engt auf die Hälfte ein, tropft vorsichtig 170 ml Methanol zu und erwärmt 3 Stunden unter  $N_2$  zum Sieden. Man läßt auf Raumtempe-

ratur abkühlen, verdünnt mit Äther und entfernt das überschüssige 2-Methylcyclopentandion-(1.3) durch Extraktion mit 10%-iger Natronlauge. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 66 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion; Schmelzpunkt 87/88-89°C.

Eine Lösung von 69 g 1.3-Dimethoxy-8.14-seco-1.3.5(10).9(11)-östratetraen-14.17-dion in 940 ml dest. Benzol wird mit 3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit kalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan über Kohle erhält man 60 g rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on; Schmelzpunkt 120-121°C.

0,12 g rac.-1.3-Dimethoxy-1.3.5(10).8.14-östrapentaen-17-on in 40 ml THF werden in Gegenwart von 60 mg Palladium/ $\text{CaCO}_3$  (5%-ig) innerhalb von 17 Stunden bei Raumtemperatur unter 50 atü  $\text{H}_2$ -Druck hydriert. Danach wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 20 mg rac.-1.3-Dimethoxy-8α-

östra-1.3.5(10)-trien-17-on. Schmelzpunkt 158-160°C.

Eine Mischung von 25 g Pyridin-Hydrochlorid und 2,5 g 1.3-Dimethoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on wird unter N<sub>2</sub> und Rühren 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen, Zugabe von 120 ml Pyridin und 12 ml Essigsäureanhydrid und 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung in Eiswasser/NaCl gegeben, 1/2 Stunde gerührt, abfiltriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,5 g) wird durch Gradientenchromatographie (60 g SiO<sub>2</sub>; Methylenchlorid/ 10 % Aceton) gereinigt. Man erhält nach Umkristallisation aus Methanol 710 mg rac.-1.3-Diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on. Schmelzpunkt 179-180,5°C.

Eine Mischung aus 5 g rac.-1.3-Diacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on, 100 ml Isopropenylacetat und 14,4 g p-Toluolsulfonsäure wird 21 Stunden unter leichtem N<sub>2</sub>-Strom auf 105°C erwärmt. Nach Erhitzen auf 125°C werden langsam 50 ml Isopropenylacetat abdestilliert. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Pyridin zugesetzt, es wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wird unter Vakuum abgedampft. Nach Chromatographie an 260 g  $\text{SiO}_2$  erhält man 3 g öliges rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

2 g rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 40 ml Eisessig mit 2,15 g Bleitetraacetat 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird am Reaktionsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Durch präparative Dünnschichtchromatographie werden geringe Mengen Ausgangssubstanz abgetrennt. Nach Elution mit Aceton wird mit Acetanhydrid und Pyridin nachacetyliert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Iso-propyläther erhält man 700 mg rac.-1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

500 mg 1.3.16 $\beta$ -Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vor-

sichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Aufarbeitung erhält man 250 mg rac.-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol.

Analog wird erhalten:

rac.-18-Methyl-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\beta$ .17 $\beta$ -tetrol.

B: 1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Tetrahydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

- a) 2 g rac.-1.3.17-Triacetoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10).16-tetraen werden in 70 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 3 g Natriumsulfat sicc., 0,36 g Natriumacetat und 2,2 ml stabilisierter Peressigsäure in 2 Stunden bei Raumtemperatur epoxydiert. Die Reaktionsmischung wird bei Eistemperatur mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgedampft. Der verbleibende Rückstand von 1,5 g rac.-1.3.17 $\beta$ -Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien wird ohne weitere Reinigung weiter

umgesetzt.

500 mg rac.-1.3.17B-Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithiumtetrahydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Man erhält 350 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an SiO<sub>2</sub> in 280 mg rac.-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17B-tetrol und 70 mg rac.-8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -tetrol getrennt wird.

- b) 500 mg rac.-1.3.17B-Triacetoxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -epoxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien wurden in 50 ml Methanol suspendiert und mit 10 ml 5n-Schwefelsäure gemischt. Nach 15-stündigem Rühren ist die Substanz in Lösung gegangen. Die Lösung wird am Reaktionsverdampfer eingeeengt, das Konzentrat in eiskalte gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, der



Niederschlag abfiltriert, in Essigester aufgenommen und mit Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 175 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

150 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Trihydroxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 20 ml Pyridin aufgenommen und mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird in Eiswasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Methanol ergibt 100 mg rac.-1.3.16 $\alpha$ -Triacetox-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on.

500 mg 1.3.16 $\alpha$ -Triacetox-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-17-on werden in 10 ml THF zu einer Suspension von 500 mg Lithium-tetrahydridoaluminat in 15 ml abs. THF unter Eiskühlung zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml Eisessig vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit Äther verdünnt und bei Eistemperatur nacheinander mit ver-

dünnter Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen. Man erhält 300 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  in 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -tetrol und 8 $\alpha$ -Östra-1.3.5(10)-trien-1.3.16 $\alpha$ .17 $\beta$ -tetrol getrennt wird.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können sowohl als Racemate als auch als Enantiomere erhalten werden. Es ist für den Fachmann offensichtlich, daß die Racemate durch Trennverfahren, wie sie allgemein für die Trennung optischer Antipoden bekannt sind, in die Enantiomeren aufgetrennt werden können. Die Erfindung schließt also Racemate und Enantiomere ein.

Beispiel 1

2426779

1.3-Bis-mesyloxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

Die Lösung von 500 mg 16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol in 5 ml Pyridin wird bei 0°C mit 1 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt und 3 Tage bei 0 - 10°C gerührt. Danach gibt man in Eiswasser (mit HCl angesäuert), filtriert ab und löst den Rückstand in Methylenchlorid. Nach Chromatographie an SiO<sub>2</sub> erhält man 350 mg 1.3-Bis-mesyloxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Analog wird hergestellt:

1.3-Bis-mesyloxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

aus 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol.

Beispiel 2

1.3-Bis-(diäthylamino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ -17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

Die Lösung von 300 mg 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol in 7 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) wird mit 300 mg NaH (50%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Man gibt dann die Lösung von 1,2 g Diäthylaminosulfonylchlorid in 2 ml DMSO zu und läßt 25 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren und Stickstoff stehen. Man gibt in Eiswasser, neutralisiert mit Essigsäure und extrahiert mit Äther. Die Ätherphase wird mit Wasser neutral

2426779

gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes an  $\text{SiO}_2$  erhält man 190 mg 1.3-Bis-(diäthylamino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ :17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Beispiel 3

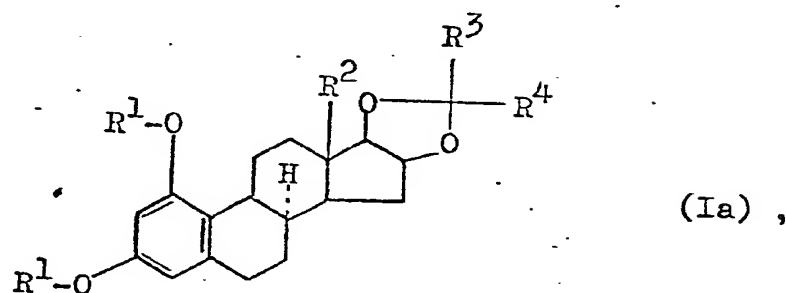
1.3-Bis-(pyrrolidino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien

---

Analog Beispiel 2 erhält man aus 16 $\beta$ .17 $\beta$ -Isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien-1.3-diol durch Umsetzung mit Pyrrolidino-sulfonylchlorid 1.3-Bis-(pyrrolidino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.

Patentansprüche

1. 16,17-Alkyldendioxy-8 $\alpha$ -östratriene der allgemeinen Formel Ia



gemäß Hauptpatent..... (Patentanmeldung P 23 36 433.2)

worin die Alkyldendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16,17 $\beta$ -ständig  
sein können und

R¹ einen Sulfonsäurerest,

R² eine Niedrigalkylgruppe und

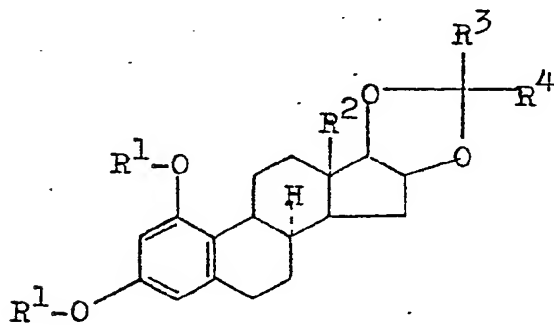
R³, R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen  
Niedrigalkyl-, einen Aralkyl- oder einen gegebenenfalls  
substituierten Phenylrest

bedeuten.

2. 1.3-Bis-mesyloxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-  
trien.

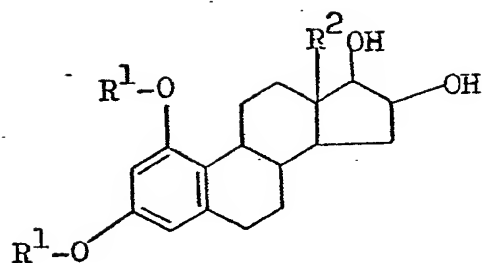
3. 1.3-Bis-mesyloxy-16 $\beta$ .17 $\beta$ -isopropylidendioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-  
trien.

4. 1.3-Bis-(diäthylamino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ ,17 $\beta$ -isopropyliden-dioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
5. 1.3-Bis-(pyrrolidino-sulfonyloxy)-16 $\beta$ ,17 $\beta$ -isopropyliden-dioxy-8 $\alpha$ -östra-1.3.5(10)-trien.
6. Arzneimittel auf Basis einer Verbindung gemäß Anspruch 1 - 5.
7. Verfahren zur Herstellung von 16,17-Alkylendioxy-8 $\alpha$ -östratrienen der allgemeinen Formel Ia



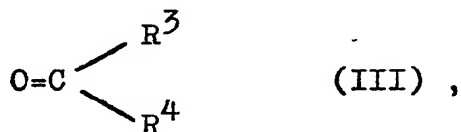
(Ia) ,

worin die Alkylidendioxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man gemäß Hauptpatent..... (Patentanmeldung P 23 36 433.2) ein 16,17-Dihydroxy-8 $\alpha$ -östratrien der allgemeinen Formel II



(II),

worin die Hydroxygruppen 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - oder 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -ständig sein können und  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einer Carbonylverbindung der Formel III



(III) ,

worin R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer starken Säure kondensiert und ggf. anschließend freie Hydroxygruppen mit einem Sulfonsäurederivat verestert.